

Process for preparing methionine

Patent Number: ☐ US6417395

Publication date: 2002-07-09

Inventor(s): FAVRE-BULLE OLIVIER (FR); GROS GEORGES (FR); PONCEBLANC HERV
EACUTE (FR)

Applicant(s): AVENTIS ANIMAL NUTRITION SA (FR)

Requested Patent: ☐ FR2785609

Application
Number: US20010830987 20010712

Priority Number(s): FR19980014000 19981106; WO1999FR02650 19991029

IPC Classification: C07C321/00

EC Classification: C07C319/20, C12P13/02

Equivalents: AU6348399, BR9915254, DE69907943D, EA3024, ☐ EP1124799 (WO0027809), B1,
☐ WO0027809.

Abstract

The invention concerns a method for preparing methionine aminoamide. The invention also concerns the preparation of methionine without co-production of salts, from an aqueous solution containing essentially methionine aminonitrile by producing during a first step aminoamide followed by two complementary steps

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 785 609

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

98 14000

⑤① Int Cl⁷ : C 07 C 323/39, C 07 C 323/58, C 12 P 13/12

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 06.11.98.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.05.00 Bulletin 00/19.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : RHONE POULENC NUTRITION ANI-
MALE — FR.

⑦② Inventeur(s) : PONCEBLANC HERVE, FAVRE
BULLE OLIVIER et GROS GEORGES.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : RHONE POULENC AGRO.

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE LA METHIONINE.

⑤⑦ La présente invention concerne un procédé de prépa-
ration de l'ainoamide de la méthionine. Elle concerne aus-
si la préparation de la méthionine sans coproduction de
sels, à partir d'une solution aqueuse contenant essentielle-
ment l'aminonitrile de la méthionine par production au cours
d'une première étape de l'ainoamide suivi par deux éta-
pes complémentaires.

FR 2 785 609 - A1



PROCEDE DE PREPARATION DE LA METHIONINE

- La présente invention concerne un procédé de préparation de l'aminamide de la méthionine. Elle concerne aussi la préparation de la méthionine sans coproduction de sels, à partir d'une solution aqueuse contenant essentiellement l'aminonitrile de la méthionine (ou amino-2, méthylthio-4, butyronitrile, noté AMTBN) par production au cours d'une première étape de l'aminamide suivi par deux étapes complémentaires.
- 5
- 10 Le procédé de préparation de l'aminamide de la méthionine (ou amino-2, méthylthio-4, butyramide, noté AMTBM), consiste à hydrater l'aminonitrile de la méthionine en présence d'un catalyseur de type cétone et d'une résine basique de type OH. Cette hydratation permet l'obtention d'une solution contenant l'aminamide de la méthionine complètement exempte de sels minéraux.
- 15 Le procédé de préparation de la méthionine consiste en un procédé en trois étapes dont la première est l'étape précédemment décrite :
- l'aminonitrile est hydraté en aminamide de la méthionine en présence d'un catalyseur de type cétone et d'une résine basique de type OH,
 - l'aminamide de la méthionine est hydrolysé en méthioninate d'ammonium, par
- 20 différentes voies possibles :
- * par voie chimique en catalyse homogène telle que par exemple l'hydrolyse à l'ammoniaque,
 - * par voie chimique en catalyse hétérogène telle que par exemple une hydrolyse catalysée par des oxydes,
- 25 * par voie enzymatique,
- enfin la méthionine est récupérée, à partir du méthioninate d'ammonium, après entraînement de l'ammoniac par stripping.

Il est connu, par exemple selon les brevets EP 84470 ou EP 168282, que l'hydratation de l'aminonitrile peut être réalisée sur résine polymère greffée avec des groupements de type cétonique ($-(C=O)-$), en présence d'ions hydroxydes. La mise en oeuvre d'un tel procédé, utilisant une base alcaline forte (soude, potasse, ...) pour fournir les ions hydroxydes nécessaires à la catalyse, entraîne l'obtention d'un aminoamide pollué par l'alcalin correspondant.

D'autre part, il est connu, par exemple selon le brevet EP 228938, de préparer la méthionine à partir d'aminamide de méthionine en utilisant une base forte (par exemple la soude ou autre base alcaline) pour réaliser l'hydrolyse alcaline de l'amide.

10 La mise en oeuvre d'un tel procédé entraîne, lors de l'acidification du méthioninate alcalin obtenu par un acide minéral fort (sulfurique ou chlorhydrique), la coproduction d'un sel minéral : sulfate ou chlorure du métal alcalin correspondant.

Dans les 2 procédés cités ci-dessus, l'utilisation d'une base alcaline forte comme catalyseur d'hydratation de l'aminonitrile et/ou comme réactif d'hydrolyse de l'amide, entraîne la coproduction d'un sel minéral : sulfate ou chlorure du métal alcalin correspondant, qu'il faut ensuite séparer de la méthionine, avec souvent beaucoup de difficultés, selon des procédés coûteux de cristallisation, filtration, concentration successives des eaux-mères.

Le procédé selon l'invention permet d'éviter l'utilisation d'une base alcaline et donc la coexistence dans le même flux de la méthionine et du sel minéral, qu'il faut séparer ensuite comme décrit ci-dessus.

Ainsi, le procédé selon l'invention permet de produire un flux de méthionine exempt de sel minéral.

L'aminonitrile de la méthionine (ou amino-2, méthylthio-4, butyronitrile), peut être obtenu par réaction de l'ammoniaque sur la cyanhydrine correspondante ou tout autre moyen qui n'apporterait pas de sel dans le milieu.

Enfin, le procédé selon l'invention, de préparation de l'amide sur résine hydroxyde permet, lors du contact avec cette résine, d'éliminer les cyanures/nitriles résiduels qui peuvent exister en sortie de la synthèse de l'aminonitrile et qui sont néfastes dans le cas de l'hydrolyse enzymatique de l'aminamide en méthioninate d'ammonium et en plus dont la présence est à éviter dans le produit final.

Pour l'hydratation catalysée de l'aminonitrile en aminoamide, les résines sont notamment choisies parmi les résines basiques hydroxydes telles que les résines commerciales vendues sous les marques ROHM & HAAS Ambersep 900 OH, ou FLUKA.

- 5 Après un usage prolongé, la résine est éventuellement régénérée par traitement en milieu sodique. La régénération est effectuée de préférence avec une solution de soude selon une concentration pondérale d'au moins 4 % en NaOH et selon une quantité de NaOH de 80 à 150 g/litre de résine.

- La présente invention concerne également un procédé industriel de préparation de la méthionine. Selon ce procédé, on fait réagir l'aldéhyde méthylthiopropionique avec
10 l'acide cyanhydrique en présence d'un catalyseur basique ou d'un tampon permettant de maintenir le pH de la solution entre 5,5 et 7,5, on peut citer parmi ces catalyseurs : les amines tertiaires, notamment la triéthylamine ou la pyridine, ou encore le tampon citrate. L'acide cyanhydrique est utilisé soit pur, soit en mélange avec les gaz issus de
15 sa synthèse, tels que l'azote, le dioxyde de carbone, l'oxyde de carbone, l'eau et le méthane, après notamment élimination de l'ammoniac. La réaction est réalisée de préférence à température ambiante et en présence de quantités équimolaires de chacun des réactifs ou de quantités d'acide cyanhydrique légèrement supérieures à la stoechiométrie telle que par exemple selon un excès par rapport à la stoechiométrie
20 d'environ 5 %. La réaction peut avoir lieu en réacteur agité ou en réacteur tubulaire, elle peut aussi avoir lieu en contacteur gaz-liquide pour permettre une absorption réactive ceci de préférence lorsqu'on utilise l'acide cyanhydrique gazeux.

- On obtient en fin d'étape de cyanation une solution aqueuse d'hydroxy-2, méthylthio-4, butyronitrile, noté HMTBN (101). Cette solution est mise en contact avec de
25 l'ammoniac (102) ou avec un mélange ammoniac/eau. La quantité molaire d'ammoniac utilisé rapporté à l'HMTBN est comprise avantageusement entre 4 et 7. Les quantités ci-avant précisées étant décrites dans le brevet DE 2645544. L'ammoniac est utilisé pur ou en solution aqueuse. La solution aqueuse d'ammoniac étant de préférence utilisée à une concentration supérieure à 25 % en poids et de
30 préférence à une concentration supérieure à 60 % en poids. On préfère tout particulièrement utiliser l'ammoniac pur. La température de réaction est de préférence située entre 40 et 80°C et tout particulièrement entre 55 et 70°C. On effectue la réaction notamment dans un réacteur (A) agité ou tubulaire avec un écoulement

notamment de type piston. En fin de réaction, on obtient une solution aqueuse d'amino-2, méthylthio-4, butyronitrile (106).

En fin de réaction une partie de l'ammoniac excédentaire est éliminée ou séparée par détente de type flash simple ou avec entraînement par un gaz inerte tel que, par exemple, l'azote, la vapeur d'eau, dans une colonne (B). La température du milieu, pendant l'étape de séparation, est inférieure à 60°C et de préférence comprise entre 15 et 50°C. L'ammoniac récupéré (109), en tête de colonne (B), est ensuite absorbé dans un absorbeur (C). La solution d'ammoniac obtenue (415/422) est ensuite distillée (D). L'ammoniac gazeux obtenu en tête de la colonne de distillation (423) est condensé (E), puis après un éventuel appoint d'ammoniac (426), est de préférence réinjecté sous forme d'un flux (427) dans le réacteur de synthèse de l'aminonitrile. Le flux recyclé d'ammoniac (427) qui est introduit dans le réacteur de synthèse de l'aminonitrile contient de préférence moins de 5 % en poids d'acétone.

Le pied (424) de colonne de distillation (D), contenant de l'eau, de l'acétone et de l'ammoniac est divisé en deux flux (205) et (410). Le flux minoritaire (205) est renvoyé à la synthèse de l'aminoamide et le flux majoritaire (410) est envoyé à l'absorbeur (C).

L'aminonitrile contenu dans le flux (110) obtenu en pied de colonne (B) et qui contient encore, notamment de 0,1 mole à 1,5 mole d'ammoniac résiduel par mole d'aminonitrile est hydraté en présence d'une cétone (202 et 205), par contact avec une résine échangeuse d'ion de type hydroxyde, dans le réacteur (F).

On préfère utiliser, parmi les cétones, l'acétone. L'hydratation de l'aminonitrile est réalisée en présence de 0,1 à 1, de préférence 0,2 à 0,6 équivalent d'acétone/mole d'AMTBN. L'hydratation est réalisée notamment en présence d'une quantité de résine basique telle que le nombre d'équivalent hydroxyde soit compris notamment entre 0,10 et 1 et de préférence entre 0,15 et 0,5 équivalent/mole d'AMTBN. La température de réaction est de préférence fixée entre 10 et 40°C et encore plus préférentiellement entre 15 et 25°C. La réaction peut être réalisée en continu, discontinu ou semicontinu dans un système de type réacteur agité ou réacteur tubulaire ou enfin dans une colonne contenant la résine basique.

En fin de réaction on obtient une solution aqueuse (208) contenant l'aminamide de la méthionine, de l'ammoniaque, de l'acétone, de l'eau et divers composés organiques, tels que à titre indicatif mais non limitatif la méthionine ou l'imidazolidinone.

5 Le mélange (208) obtenu est notamment distillé dans la colonne (G). La tête de colonne (211) est condensée dans le condenseur (H) de façon à récupérer de l'acétone contenant peu d'ammoniac (212). Ce flux est recyclé à la synthèse de l'aminamide. Le flux d'incondensable (213), contenant essentiellement de l'ammoniac, est envoyé à l'absorbeur (C).

10 Le mélange aqueux (214) subsistant dans le pied de la colonne de distillation, après élimination de l'acétone, contenant essentiellement l'aminamide de la méthionine, et les divers composés organiques est alors dilué (303) puis dirigé vers la section hydrolyse de l'aminamide (I).

Cette hydrolyse peut être réalisée par l'une des 3 voies suivantes:

15 - par voie chimique en catalyse homogène : hydrolyse à l'ammoniaque. Pour une meilleure mise en oeuvre de l'invention, on utilise de préférence un ratio molaire NH_3/AMTBM compris entre 2 et 25 mol/mol. On utilise également une concentration en substrat AMTBM compris de préférence entre 0,05 et 1 mol/kg. En ce qui concerne les conditions de mise en oeuvre de l'invention on préfère utiliser une température comprise entre 100 et 180°C.

20 - par voie chimique en catalyse hétérogène. Cette hydrolyse est catalysée notamment par l'un des oxydes suivants: TiO_2 , $\text{TiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, Nb_2O_5 , $\text{Nb}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3$, ZnO , ZrO_2 , et les hétéropolyacides. La réaction est réalisée de préférence à l'ébullition du milieu réactionnel (environ 100°C), sous pression atmosphérique et sous balayage continu d'azote de façon à éliminer l'ammoniac formé. La concentration en substrat
25 AMTBM dans le milieu réactionnel est selon une meilleure manière de mise en oeuvre de l'invention comprise entre 0,1 et 2 mol/kg et le rapport massique catalyseur/substrat entre 0,5 et 1,5.

Cette dernière voie est particulièrement avantageuse par rapport aux procédés décrits dans les brevets JP 03093753, JP 03093754, JP 03093755 et JP 03093756 car:

- elle permet de réaliser la réaction à plus basses température et pression, ce qui permet d'éviter la décomposition thermique des réactifs et produits,
- 5 - elle permet de récupérer directement (à chaud) la méthionine acide, sans autre forme d'acidification et donc sans consommation d'acide minéral. La séparation du catalyseur solide et de la méthionine solubilisée à chaud est aisée.

- par voie enzymatique à l'aide d'une amidase. Cette amidase est choisie parmi les amidases de *Rhodococcus* IBN 20 ou de *Brevibacterium* R312. On peut
10 utiliser l'information génétique codant pour l'amidase et l'exprimer dans un micro-organisme hôte. Le micro-organisme hôte est notamment choisi parmi *Escherichia coli* ou un membre du genre *Corynebacterium*. Ce matériel biologique exprimant l'activité amidase est de préférence immobilisé.

- Le flux issu de l'hydrolyse de l'amide (305) est alors traité, dans la colonne (J), par
15 entraînement par un gaz inerte (306) tel que choisi par exemple parmi l'azote ou la vapeur d'eau dans une colonne dont la température est régulée par les flux d'entrée des divers gaz. La pression est maintenue dans cette colonne de préférence entre 10^5 et $2 \cdot 10^5$ Pa. En tête de colonne (J) on récupère l'ammoniac et une partie de l'eau (308) qui sont envoyés dans l'absorbeur (C).

- 20 Le pied de la colonne (J) contenant une solution aqueuse de méthionine (311), exempté d'ammoniac, est concentré (K) jusqu'à obtenir une bouillie très concentrée véhiculable jusqu'à la filtration ou tout autre système de séparation (L) où elle peut être séchée complètement jusqu'à l'état pulvérulent.

- 25 Les exemples suivants illustrent la mise en oeuvre du procédé selon la présente invention.

Exemple 1 : Enchaînement HMTBN->AMTBN->AMTBM avec hydratation de l'AMTBN sur résine basique Ambersep 900H de Rohm et Haas et dégazage à 67°C (essai AYP 031)

Ex.1.1 Préparation de l'aminonitrile de la méthionine

- 5 On charge 72g d'une solution commerciale d'ammoniaque Rectapur (30 % p/p) soit 1270 mmoles de NH_3 , dans un réacteur autoclave inox double enveloppé comportant des chicanes et une agitation magnétique. Après fermeture du réacteur, la solution est chauffée à 67°C, par l'intermédiaire de la double-enveloppe. La pression se stabilise à 4 bars absolus.
- 10 Dans une ampoule de coulée métallique, on charge 42 g d'une solution d'HMTBN à 78,5 % p/p dans l'eau, soit 251 mmoles d'HMTBN.
- Le contenu de l'ampoule métallique est introduit rapidement dans l'autoclave sous pression, grâce à une contre-pression de 6 bars d'azote.
- Le mélange est alors agité pendant 15 minutes à 67°C, sous 6 bars.
- 15 Le milieu est ensuite immédiatement dégazé à 67°C.
- Après ouverture du réacteur, le milieu d'un poids final de 98,6 g est immédiatement transféré dans un erlen préalablement refroidi à 10°C.
- L'expérience est répétée une seconde fois en mettant en jeu les mêmes quantités. Un deuxième milieu réactionnel de 100,4 g est alors récupéré.
- 20 Les 2 milieux réactionnels sont alors mélangés et agités à 10°C donnant lieu à une émulsion. L'émulsion est alors passée en ampoule à décanter.
- Une phase supérieure aqueuse (jaune claire) de 165,7 g et une phase inférieure organique (jaune foncé) de 31,7 g sont alors obtenues.
- L'analyse par chromatographie des 2 phases permet de doser:
- 25 - 177 mmoles d'amino-2(méthylthio-4)butyronitrile (AMTBN) dans la phase organique,
- 295 mmoles d'AMTBN dans la phase aqueuse.
- Le rendement total de récupération de l'AMTBN par rapport à l'HMTBN introduit est de 94 %.

Ex.1.2. Préparation de l'aminamide de la méthionine

Dans un réacteur en verre agité de 1l, muni d'une turbine Rushton et de chicanes, on charge 60 g de résine basique Ambersep 900H de Rohm et Haas à 1,5 milliéquivalent OH/g (soit 90 mmoles d'équivalent OH, et donc 0,19 mole de base/mole d'AMTBN) et 65 g d'eau.

La suspension est agitée et maintenue à 12°C

La totalité des 2 phases obtenues dans l'exemple 1.1. (soit 472 mmoles d'AMTBN) est engagée sur cette suspension, ainsi que 13,9 g d'acétone (soit 239,6 mmoles et donc 0,51 mole d'acétone/mole d'AMTBN), sous agitation à 500 T/min. La température du mélange est portée et maintenue à 20°C.

Après 2 h d'agitation, une analyse chromatographique montre que la totalité de l'AMTBN a réagi.

Le milieu est laissé au total 5 h sous agitation, puis filtré. Le filtrat est évaporé sous vide à 45°C.

Le liquide visqueux de couleur jaune obtenu se solidifie à température ambiante en 30 min. Un poids total de 61,9 g de ce solide est alors récupéré.

Une analyse RMN du solide obtenue montre une pureté molaire de 96 % en aminoamide, 2 % en imidazolidinone, 0,5 % en méthionine et 1,5 % de divers organiques.

Une analyse d'eau par la méthode Karl-Fisher donne une teneur pondérale d'eau de 1,4 % sur le solide récupéré.

Une analyse chromatographique du même solide donne des teneurs pondérales de 93 % en aminoamide, 3 % en imidazolidinone et 0,5 % en méthionine et des divers organiques.

Les rendements de récupération des produits suivants par rapport à l'AMTBN engagé lors de la deuxième étape sont de 82,3 % en aminoamide, 2,1 % en imidazolidinone et 0,4 % en méthionine.

Exemple 2 : Enchaînement HMTBN->AMTBN->AMTBM avec hydratation de l'AMTBN sur résine basique Ambersep 900H de Rohm et Haas et dégazage à 33°C (essai AYP 035)

Ex.2.1 Préparation de l'aminonitrile de la méthionine

- 5 On charge 58,6g d'une solution d'HMTBN à 78,8 % p/p dans l'eau, soit 352 mmoles d'HMTBN dans un réacteur autoclave inox double enveloppe comportant des chicanes et une agitation magnétique. Après fermeture du réacteur, la solution est chauffée à 51,5°C, par l'intermédiaire de la double-enveloppe et d'un bain thermostaté.
- 10 Dans une ampoule de coulée métallique, maintenue dans de la carboglace et préalablement mise sous vide, on transfère 30,8 g d'ammoniac gazeux provenant d'une bouteille (soit 1812 mmoles de NH₃).
- Le contenu de l'ampoule métallique est introduit rapidement dans l'autoclave sous pression, grâce à une contre-pression de 10 bars d'azote.
- 15 La température du mélange agité se stabilise et est maintenue à 67°C par le bain thermostaté. Le mélange est agité pendant 10 minutes sous une pression de 12 bars absolus.
- Le réacteur fermé est ensuite refroidi à 33°C en 30 minutes, la pression diminuant à 7 bars absolus, puis dégazé.
- 20 Après ouverture du réacteur, le milieu d'un poids de 74,3 g est immédiatement refroidi à 10°C et passé en ampoule à décanter.
- Une phase supérieure aqueuse (jaune claire) de 19,79 g et une phase inférieure organique (jaune foncé) de 52,09 g sont alors obtenues.
- L'analyse par chromatographie des 2 phases permet de doser:
- 25 - 319,5 mmoles d'AMTBN dans la phase organique,
- 32,6 mmoles d'AMTBN dans la phase aqueuse.
- Le rendement total de récupération de l'AMTBN par rapport à l'HMTBN introduit est de 100 %.

Ex.2.2. Préparation de l'aminamide de la méthionine

Dans un réacteur en verre agité de 1l, muni d'une turbine Rushton et de chicanes, on charge 41,9 g de résine basique Ambersep 900H de Rohm et Haas à 1,5 méquivalent OH/g (soit 62,9 mmoles d'équivalent OH) et 88,2 g d'eau.

- 5 La suspension est agitée et maintenue à 15°C.

62,5g du mélange des 2 phases obtenues dans l'exemple 2.1.(soit 306 mmoles d'AMTBN) sont engagées sur cette suspension, ainsi que 9,2 g d'acétone (soit 158,6 mmoles), sous agitation à 360 T/min. La température du mélange est portée et maintenue pendant 3 h à 20°C.

- 10 Le milieu est ensuite filtré. Le filtrat est évaporé sous vide (1 mm de Hg) à 30°C.

Le liquide visqueux de couleur jaune obtenu se solidifie à température ambiante. Un poids total de 43,8 g de ce solide est alors récupéré.

Une analyse chromatographique du même solide donne des teneurs pondérales de 78 % en aminamide, 11 % en imidazolidinone et 3 % en méthionine et des divers
15 organiques.

Les rendements de récupération des produits suivants par rapport à l'AMTBN engagé à la deuxième étape sont de 75,3 % en aminamide, 10,6 % en imidazolidinone et 2,9 % en méthionine.

20 **Exemple 3 : Hydrolyse de l'AMTBM à l'ammoniaque (essai AYP 036)**

On charge 52 g d'une solution commerciale d'ammoniaque Rectapur (30 % p/p) soit 918 mmoles de NH₃, dans un réacteur autoclave inox double enveloppé comportant des chicanes et une agitation magnétique. Après fermeture du réacteur, la solution est chauffée à 134°C, par l'intermédiaire de la double-enveloppe, sous agitation.

- 25 Dans une ampoule de coulée métallique, on charge 27,2 g d'une solution d'AMTBM à 1,4 mol/kg, réalisée en mélangeant 7,3 g de l'aminamide préparé à l'exemple 2.2 (soit 38,4mmoles d'AMTBM) et 19,9 g d'eau.

Le contenu de l'ampoule métallique est introduit rapidement dans l'autoclave sous pression, grâce à une contre-pression de 20 bars d'azote. Le mélange ainsi effectué est à 0,49 mol/kg en AMTBM. Il est alors agité à 150°C, sous pression.

Après 1 h 30 de réaction, un rendement en méthionine de 53 % (compté par rapport à l'AMTBM et l'imidazolidinone de départ) est obtenu.

Après 7 h de réaction, un rendement en méthionine de 81 % est ainsi obtenu.

Exemple 4 : Hydrolyse de l'AMTBM à l'ammoniaque (essai AYP 038)

Dans cet exemple, le même mode opératoire que dans l'exemple 3 précédent, est suivi, en utilisant:

- 88,8 g d'un mélange constitué de 22,8 g d'une solution commerciale d'ammoniaque Rectapur (30 % p/p) soit 402 mmoles de NH_3 et de 66,0 g d'eau,

- 23,7 g d'une solution d'AMTBM à 0,7 mol/kg, réalisée en mélangeant 3,2 g de l'aminoamide préparé à l'exemple 2.2 (soit 16,8 mmoles d'AMTBM) et 20,5 g d'eau.

Le mélange obtenu est à 0,15 mol/kg en AMTBM.

Après 1 h 30 de réaction à 150°C, un rendement en méthionine de 72 % (compté par rapport à l'AMTBM et l'imidazolidinone de départ) est obtenu.

Après 7 h de réaction, un rendement quantitatif en méthionine est ainsi obtenu.

Exemple 5 : Hydrolyse de l'AMTBM sur catalyseur TiO_2 (essai ASE 065)

On charge, dans un réacteur en verre, double-enveloppé, 66,2 g d'eau et 7,98 g de catalyseur TiO_2 préalablement broyé. La seule sortie du réacteur est reliée à une série de barboteurs contenant de l'acide sulfurique dilué (2 % p/p).

La suspension, contenue dans le réacteur, est mise en agitation et chauffée à 94°C, sous circulation d'azote.

Une solution aqueuse d'AMTBM à 1,35 mol/kg, réalisée en mélangeant 10 g d'aminamide brut de l'exemple 2.2 (soit 52,6 mmoles d'AMTBM) et 29,02 g d'eau, est introduite dans le réacteur, au moyen d'une pompe.

La solution ainsi obtenue dans le réacteur est à 0,5 mol/kg d'AMTBM.

- 5 Après 30 minutes de réaction, la conversion de l'aminamide est totale. Le rendement en méthionine obtenu est de 85 %.

Exemple 6 : Hydrolyse de l'AMTBM sur catalyseur TiO₂/Al₂O₃ (essai ASE 064)

- 10 Dans cet exemple, le même mode opératoire que dans l'exemple 5 précédent, est suivi, en utilisant:

- 8,0 g de catalyseur TiO₂/Al₂O₃ à 3 % en poids de Ti,
- 10,94 g d'amide brut de l'exemple 2.2 (soit 57,6 mmoles d'AMTBM) et un total de 92,7 g d'eau.

La solution ainsi obtenue dans le réacteur est à 0,56 mol/kg d'AMTBM.

- 15 Après 7 heures de réaction, la conversion de l'aminamide est de 52 % environ. Le rendement en méthionine obtenu est de 30 % environ.

Exemple 7 : Hydrolyse enzymatique de l'AMTBM par *Corynebacterium Glutamicum* pYG822 (essais GF571 et 590).

- 20 La souche *corynebacterium glutamicum* pYG822, décrite dans le brevet FR N°9014853 (28.11.90), exprime l'amidase de *Rhodococcus* IBN 20. Le *corynebacterium* est cultivée 24 heures à 30°C dans 1 litre de milieu contenant 10 g de tryptone, 5 g d'extrait de levure, 5 g de NaCl et 20 mg de Kanamycine. Le culot cellulaire est récupéré par centrifugation. On charge dans un réacteur le culot
- 25 cellulaire, 0,1 litre de tampon phosphate 100 mM pH 7,0 et 2,2 g d'AMTBM provenant de l'exemple 2.2. Après réaction de 6 heures à 35°C la conversion de l'aminamide est de 100%. Le rendement en méthionine est de 100 %.

Exemple 8 : Hydrolyse enzymatique de l'AMTBM par *Escherichia coli* pXL1751 (essai GF 584).

La souche *Escherichia coli* pXL1751, décrite dans le brevet EP N° 433 117(91-179908B) exprime l'amidase de *Brevibacterium* R312. L'*E. coli* est cultivée
5 24 heures à 37°C dans 1 litre de milieu M9 (DIFCO) contenant 4 g de
Casaminoacids, 5 g d'extrait de levure et 100 mg d'ampicilline. Le culot cellulaire est
récupéré par centrifugation. On charge dans un réacteur le culot cellulaire, 0,1 litre de
tampon phosphate 100 mM pH 7,0 et 2,2 g d'AMTBM provenant de l'exemple 2.2.
Après réaction de 6 heures à 35°C la conversion de l'aminoamide est de 100 %. Le
10 rendement en méthionine est de 100 %.

Contre-exemple 1 : Hydrolyse de l'AMTBM sur Al₂O₃ (essai ASE 063)

Dans cet exemple, le même mode opératoire que dans l'exemple 5 précédent, est
suivi, en utilisant:

- 15 - 8,4 g de catalyseur Al₂O₃ en billes,
- 10,95 g d'amide brut de l'exemple 2.2 (soit 57,6 mmoles d'AMTBM) et un total de
108 g d'eau.

Le solution ainsi obtenu dans le réacteur est à 0,48 mol/kg d'AMTBM.

Après 7 heures de réaction, la conversion de l'aminoamide et le rendement en
20 méthionine sont pratiquement nuls.

REVENDECATIONS

5 - 1 - Procédé de préparation de l'aminoamide de la méthionine (ou amino-2, méthylthio-4, butyramide), caractérisé en ce que on hydrate l'aminonitrile de la méthionine en présence d'un catalyseur de type cétone et d'une résine basique de type hydroxyde.

- 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la cétone utilisée est l'acétone.

- 3 - Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que la quantité molaire d'acétone utilisée par rapport à l'aminonitrile est comprise entre 0.2 et 0.6.

10 - 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la quantité de résine basique utilisée par rapport à l'aminonitrile est comprise entre 0.10 et 1 équivalent hydroxyde et de préférence entre 0.15 et 0.5 équivalent.

- 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la température réactionnelle est comprise entre 10 et 40°C et de préférence entre 15 et 25°C.

15 - 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction est réalisée en continu, discontinu ou semicontinu.

20 - 7 - Procédé de préparation de la méthionine caractérisé en ce que dans une première étape l'aminonitrile de la méthionine est hydraté en aminoamide de la méthionine en présence d'un catalyseur de type cétone et d'une résine basique de type OH, dans une deuxième étape l'aminoamide de la méthionine est hydrolysé en méthioninate d'ammonium, par voie chimique en catalyse homogène, par voie chimique en catalyse hétérogène ou par voie enzymatique, dans une troisième étape la méthionine est récupérée, à partir du méthioninate d'ammonium après élimination de l'ammoniac.

25 - 8 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'hydrolyse de l'aminoamide de la méthionine est réalisée par voie chimique en catalyse homogène en présence d'ammoniaque.

30 - 9 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'hydrolyse de l'aminoamide de la méthionine est réalisée par voie chimique en catalyse hétérogène en présence d'oxydes métalliques ou d'hétéropolyacides.

- 10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que les oxydes métalliques sont choisis parmi le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc, le mélange dioxyde de titane pentoxyde de nobium, le dioxyde de zirconium et le pentoxyde de nobium.

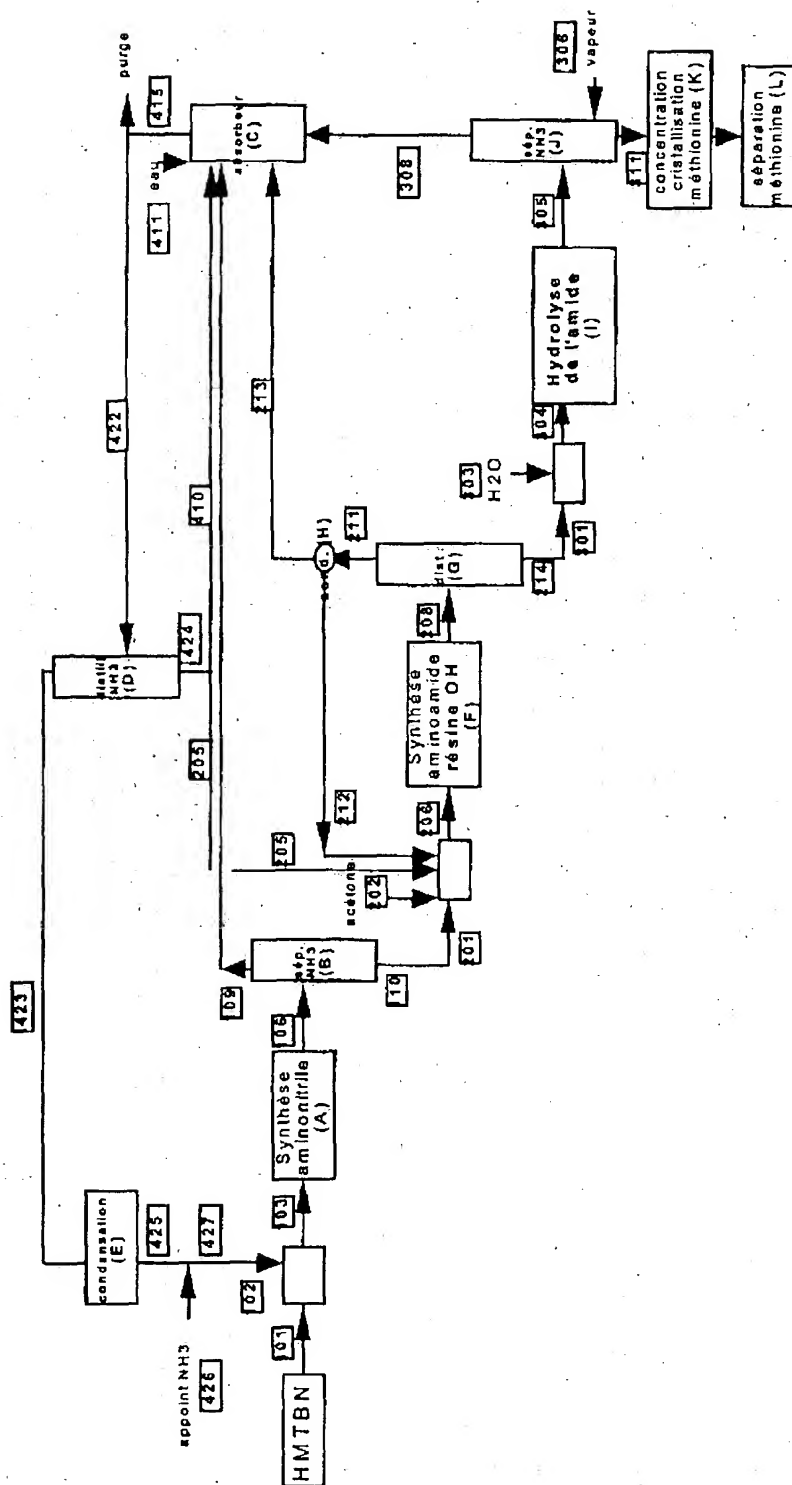
5 - 11 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'hydrolyse de l'aminoamide de la méthionine est réalisée par voie enzymatique en catalyse hétérogène en présence d'une amidase.

- 12 - Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'amidase est issue des micro-organismes *Rhodococcus* ou *Brevibacterium*.

10 - 13 - Procédé selon les revendications 11 et 12 caractérisé en ce que l'on utilise l'information génétique codant pour une amidase que l'on exprime dans un micro-organisme hôte.

15 - 14 - Procédé selon la revendication 11 à 13 caractérisé en ce que le micro-organisme hôte est choisi parmi *Escherichia coli* ou un membre du genre *corynebacterium*.

- 15 - Procédé selon les revendications 11 à 14 caractérisé en ce que le matériel biologique exprimant l'activité amidase est immobilisé.



REPUBLIQUE FRANÇAISE

2785609

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 565181
FR 9814000

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	EP 0 084 470 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 27 juillet 1983 (1983-07-27) * page 2; exemple 6 *	1
D,A	EP 0 168 282 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 15 janvier 1986 (1986-01-15) * page 3; exemple II *	1
D,A	EP 0 228 938 A (A.E.C. - SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE) 15 juillet 1987 (1987-07-15) * exemple 1 *	1
A	US 5 672 745 A (H.-A. HASSEBERG, ET AL.) 30 septembre 1997 (1997-09-30) * colonne 3 - colonne 4; exemples 15,16 *	1
A	US 4 459 423 A (M. DOYA, ET AL.) 10 juillet 1984 (1984-07-10)	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		C07C C12P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
15 juillet 1999		English, R
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1508 03.82 (P04C15)